

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **10-045596**

(43)Date of publication of application : **17.02.1998**

(51)Int.Cl.

A61K 31/495

A61K 31/495

A61K 9/20

A61K 9/22

A61K 31/135

A61K 47/38

(21)Application number : **09-133429**

(71)Applicant : **PFIZER INC**

(22)Date of filing : **23.05.1997**

(72)Inventor : **JOHNSON BARBARA A
KORSMEYER RICHARD W
OKSANEN CYNTHIA A**

(30)Priority

Priority number : **96 15865** Priority date : **29.05.1996** Priority country : **US**

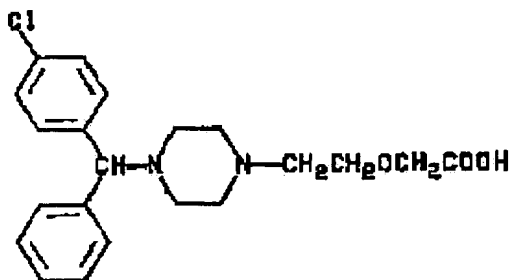
(54) **SOLID DOSAGE FORM CONTAINING CETIRIZINE AND PSEUDOEPHEDRINE AND ITS PRODUCTION**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject convenient dosage form comprising pseudoephedrine as a sustained release component and cetirizine as an immediate release component, capable of administering both the compounds as unit dosage forms so as to treat allergic rhinitis.

SOLUTION: This dosage form is obtained by mixing (A) cetirizine of the formula as an immediate release component with (B) pseudoephedrine so that at least part of pseudoephedrine is contained in a core so as to continue the release of the part of the component B to a use environment. The dosage form is made not to contain an alcohol having a molecular weight smaller than 100 and its reactive derivative.

Generally =80% of the component A is released within 1 hour after administration. Preferably, the component B is released for 8-24 days. The objective dosage form is obtained by coating a formed durable core containing the component B with an immediate release layer containing a water-soluble film-forming polymer. Preferably, the core is mixed with hydroxypropyl methyl cellulose and lactose.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.08.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3174285

[Date of registration] 30.03.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-45596

(43)公開日 平成10年(1998) 2月17日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/495	A B F		A 6 1 K 31/495	A B F
	A E M			A E M
9/20			9/20	D
9/22			9/22	B
31/135	A B M		31/135	A B M
審査請求 有 請求項の数38 O L (全 17 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願平9-133429	(71)出願人	390039402 ファイザー・インコーポレイテッド P F I Z E R I N C O R P O R A T E D. アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・10017、 ニュー・ヨーク、イースト・フォーティセ カンド・ストリート・235
(22)出願日	平成9年(1997) 5月23日	(72)発明者	バーバラ・エイ・ジョンソン アメリカ合衆国コネチカット州06357、ナ イアンティック、レイク・アベニュー・エ クステンション 6
(31)優先権主張番号	6 0 / 0 1 5 8 6 5	(74)代理人	弁理士 社本 一夫 (外4名)
(32)優先日	1996年5月29日		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形およびその製造方法

(57)【要約】

【課題】 持続放出および直後放出成分を共に含むセチリジンおよびブソイドエフェドリン含有剤形およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 直後放出成分としてのセチリジンおよび調整放出成分としてのブソイドエフェドリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する剤形。ブソイドエフェドリンの一部は直後放出成分として組み込むこともできる。剤形は、分子量が100未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を含まない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形であって、
ブソイドエフェドリンの少なくとも一部は、ブソイドエフェドリンの一部を含むコアーに含まれ、これによってブソイドエフェドリンの一部の使用環境への放出が持続され；セチリジンは直後放出成分として上記剤形に含まれ；そして上記剤形は分子量が 100 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、上記固体剤形。

【請求項 2】 セチリジンが薬学的に許容される塩の形である、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】 塩が二塩酸塩である、請求項 2 に記載の剤形。

【請求項 4】 ブソイドエフェドリンが薬学的に許容される塩の形である、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 5】 塩が硫酸塩または塩酸塩である、請求項 4 に記載の剤形。

【請求項 6】 剤形が、分子量 250 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 7】 剤形が、分子量 500 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、請求項 6 に記載の剤形。

【請求項 8】 剤形が、分子量 1000 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、請求項 7 に記載の剤形。

【請求項 9】 全てのブソイドエフェドリンが上記のコアーに含まれる、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 10】 コアーが放出速度制限膜によって囲まれたブソイドエフェドリン含有直後放出組成物を含む、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 11】 コアーがブソイドエフェドリン含有持続放出マトリックスを含む、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 12】 マトリックスが親水性ポリマーを含む、請求項 11 に記載の剤形。

【請求項 13】 錠剤の形の請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 14】 多粒状物の形の請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 15】 ブソイドエフェドリンの一部が 4～36 時間にわたって使用環境に放出される、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 16】 上記の時間が約 8～約 24 時間である、請求項 15 に記載の剤形。

【請求項 17】 セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形であって、
ブソイドエフェドリンの少なくとも一部は、透過膜によって囲まれているコアーに含まれ、これによってブソイドエフェドリンの一部の使用環境への放出が持続され；セチリジンは直後放出成分として上記剤形に含まれ；そ

して剤形は分子量が 100 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、上記固体剤形。

【請求項 18】 セチリジンが薬学的に許容される塩の形である、請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 19】 塩が二塩酸塩である、請求項 18 に記載の剤形。

【請求項 20】 ブソイドエフェドリンが薬学的に許容される塩の形である、請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 21】 塩が硫酸塩または塩酸塩である、請求項 20 に記載の剤形。

【請求項 22】 剤形が、分子量 250 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 23】 剤形が、分子量 500 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、請求項 22 に記載の剤形。

【請求項 24】 剤形が、分子量 1000 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、請求項 23 に記載の剤形。

【請求項 25】 錠剤の形の請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 26】 コアーが約 60～約 360 mg のブソイドエフェドリン、約 70～約 425 mg の圧縮性賦形剤、約 2～約 17 mg の結合剤、および約 0.5～約 4 mg の潤滑剤を含む、請求項 25 に記載の剤形。

【請求項 27】 多粒状物の形の請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 28】 透過膜がセルロース材料から製造されている、請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 29】 ブソイドエフェドリンの一部が 4～36 時間にわたって使用環境に放出される、請求項 17 に記載の剤形。

【請求項 30】 上記の時間が約 8～約 24 時間である、請求項 23 に記載の剤形。

【請求項 31】 セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形の製造方法であって、
ブソイドエフェドリンを含む持続放出コアーを、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆すること、ここで、該層および該コアーは分子量 100 未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、を含む上記の方法。

【請求項 32】 剤形が錠剤である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】 剤形が多粒状物である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】 セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形の製造方法であって、次の工程ブソイドエフェドリンを含む成形組成物を透過膜で被覆すること、
透過膜を、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆すること、

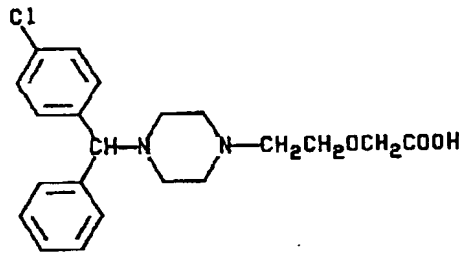
ここで、組成物、膜および層は分子量100未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、を含む上記の方法。

【請求項35】 剤形が錠剤である、請求項34に記載の方法。

【請求項36】 コアが約60～約360mgのブソイドエフェドリン、約70～約425mgの圧縮性賦形剤、約2～約17mgの結合剤、および約0.5～約4mgの潤滑剤を含む、請求項35に記載の方法。

【請求項37】 剤形が多粒状物である、請求項34に記載の方法。

*



を有し、2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]酢酸と呼ばれる化合物の種類の一員である。これらの化合物は、一般に非鎮静性の抗アレルギー薬、鎮痛薬および抗ヒスタミン薬である。米国特許第4,525,358号およびThe Merck index, Eleventh Edition, 1989, page 310, entry 2013参照。

【0003】ブソイドエフェドリン、並びに塩酸塩および硫酸塩のようなそれらの薬学的に許容される酸付加塩は、鼻のうっ血を治療するための安全な治療薬として当業者に公知の交感神経作用薬である。これは、アレルギー性鼻炎の治療のために、鼻のうっ血治療用の抗ヒスタミン薬と同時に一般に経口投与される。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】セチリジンおよびブソイドエフェドリンと一緒に投与することができる。2つの薬剤と一緒に投与する方法は、1日当たり1個の10mgセチリジン錠剤、そして1日に4回に分けて8個の30mg直後放出ブソイドエフェドリン錠剤を投与するものである。しかしながら、適当な間隔をおいて何回も薬剤を服用することを記憶しておかなければならないため、患者が服用スケジュールに従い1日に何回も服用する大変さはよく知られている。従って、患者の服用方法を好都合でより確実なものにするために、患者がセチリジンとブソイドエフェドリンとを、例えば1日1回または1日2回、錠剤のような単位剤形として服用することができれば有用である。

【0005】

【課題を解決するための手段】1つの態様では、本発明は、ブソイドエフェドリンの少なくとも一部が、ブソイ

*【請求項38】 透過膜がセルロース材料から製造されている、請求項34に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、持続放出および直後放出成分を共に含む、セチリジンおよびブソイドエフェドリン含有剤形に関する。

【0002】

【従来の技術】セチリジンは式

【化1】

ドエフェドリンの一部を含むコアに含まれ、これによってブソイドエフェドリンの一部の使用環境への放出が持続され；セチリジンが直後放出成分として上記剤形に含まれ；そして上記剤形が、分子量100未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形を提供する。

【0006】好ましい態様では、本発明は、ブソイドエフェドリンの少なくとも一部が、ブソイドエフェドリンの一部を含むコアに含まれ、コアが透過膜によって囲まれており、これによってブソイドエフェドリンの使用環境への放出が持続され；セチリジンが直後放出成分として上記剤形に含まれ；そして上記剤形が、分子量100未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形を提供する。

【0007】好ましい態様では、剤形は、分子量250未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない。より好ましい態様では、剤形は、分子量500未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない。さらに好ましい態様では、剤形は、分子量1000未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない。

【0008】本発明はさらに、セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形の製造方法であって、ブソイドエフェドリンを含む成形持続放出コアを、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆すること、ここで、層およびコアは分子量100未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、を含む上記の方法を提供する。

【0009】好ましい態様では、本発明は、セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む固体剤形の好ましい製造方法であって、次の工程ブソイドエフェドリンを含む成形組成物を透過膜で被覆すること、透過膜を、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆すること、ここで、組成物、膜および層は分子量100未満のアルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含まない、を含む上記の方法を提供する。

【0010】ここで用いる“セチリジン”は、式(1)の遊離化合物ばかりでなく、その薬学的に許容される塩も包含する。好ましいのは酸付加塩、特に二塩酸塩(ここでは“塩酸塩”とも言う)である。“セチリジン”は個々の光学的対掌体、並びにラセミ化合物も包含する。

【0011】ここで用いる“ブソイドエフェドリン”は遊離塩基、および薬学的に許容される酸付加塩も包含する。本発明で用いるのが好ましいものは硫酸塩および塩酸塩である。

【0012】“アルコール”は、セチリジンと反応性の1つ以上のヒドロキシル(-OH)基を有する化合物を意味するのに一般に用いる。従って、この用語は、加工および貯蔵の通常の条件下でセチリジンと反応性のジオールおよびポリオール、並びにモノアルコールを包含する。

【0013】ここで用いる“反応性誘導体”は、エステル化された、およびエステル交換によってセチリジンと反応することができるアルコール(-OH)基を有する物質を包含する。

【0014】“成形”は丸またはほぼ球状を通常意味するが、錠剤コアを中につくることができる他のどのような形を意味してもよい。

【0015】本発明は、セチリジンおよびブソイドエフェドリンを含む剤形を提供する。セチリジンは直後放出成分中に含まれ、実質的に摂取直後(飲み下したとき)にこれから放出が始まる。使用環境、例えば胃腸(GI)管の管腔液にさらされたときに生じる以外の、放出遅延メカニズムは剤形に組み込んでいない。一般に、セチリジンは投与後、1時間以内に剤形から少なくとも80%が放出されなければならない。

【0016】これに対して、ブソイドエフェドリンは持続状態で放出され、剤形に含まれる薬剤の少なくとも約75%が4~36時間、好ましくは約8~24時間にわたって放出されるが、以下で詳記するように、持続放出の期間に、直後放出成分を有するようにすることもできる。ここで用いる“約”という用語は、各数値限界の±10%を意味する。持続放出されるブソイドエフェドリンは、様々な方法および態様で持続放出させることができる。例えば、ブソイドエフェドリンは、これを4~36時間にわたって計量放出する持続放出マトリックスに組み込むことができ、例えばマトリックスはコアを構成する。あるいは、ブソイドエフェドリンコアは成形

ブソイドエフェドリン直後放出組成物、およびコアに持続放出性を付与するコアを囲む速度制限膜を含んでいてもよい。

【0017】最終生成物剤形(すなわち、販売または投与を目的とする剤形)においておよび剤形を製造するときの加工の際、セチリジンが分子量100未満のアルコールと接触すると、セチリジンとの反応、通常はエステル化が生じて、活性薬剤との反応により剤形が損なわれるので、セチリジンと分子量が100未満のアルコールとの接触を避けることが重要である。従って、直後放出セチリジン成分を剤形への導入するときおよびその後、剤形はそのような反応性成分を実質的に含有すべきではない。アルコールおよび他の反応性成分は、セチリジンの導入前に除去して減少させるかまたはそれらの存在をなくしさえすれば、加工時に用いることができる。“分子量が...未満のアルコールを実質的に含まない”というフレーズは、アルコールを加工時に全く用いなかったり、あるいはセチリジンの剤形への導入前にそれらを除去することを意味する。セチリジンと反応性であるアルコールのわずかなレベルは、最終剤形において許容され、正確なレベルは個々のアルコールによる。一般に、“アルコールを実質的に含まない”ためには、分子量100未満のアルコールの全量は、単一アルコールであろうと混合物であろうと、剤形中のセチリジンの5%と反応するのに要する量未満、好ましくはセチリジンの1%と反応するのに要する量未満にすべきである。さらに好ましくは、単一アルコールであろうと混合物であろうと、分子量100未満のアルコールは、剤形中のセチリジンの0.5%と反応するのに要する量未満であるのが好ましく、最も好ましくは、分子量100未満のアルコールを全く含まないことである。

【0018】従って、コアおよび外層両方の最終剤形は、低分子量アルコールおよびそれらの反応性誘導体を実質的に含んでいてはいけない。そのような物質には、配合分野で溶媒として、そしてそれらを含有する組成物では賦形剤または担体として、一般的ではないがしばしば用いられる従来公知の比較的低分子量の1価および多価アルコールが含まれる。そのような反応性アルコールの例は、低分子量アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールおよびグリセリンである。グリセリンのような高沸点アルコールは除去が難しく問題を生じるので、そのような成分はとにかく避けるのが好ましい。可塑剤の多くはアルコールであり、従って、セチリジンとの接触は、それらが低分子量のものであるならばさらに避けるべきである。可塑剤の多くはエステル、すなわち、アルコールの反応性誘導体である物質でもあり、エステル基はセチリジンとエステル交換して剤形を損なうことになるので、セチリジンとこれらの物質との接触はさらに避けるべきである。アルコール基含有成分が全て加工および貯蔵の通常の条件(100℃未満

の温度)下でセチリジンと反応性であるとは限らないが、本発明のためのそのような成分は“アルコール”ではない。それらの例は、遊離ヒドロキシル基を含むセルロース物質、例えば圧縮性賦形剤として用いられる微晶質セルロース、並びにここに記載の配合物において被覆として有用なセルロースエーテルおよびエステルである。

【0019】本発明で用いられる具体的な剤形には、錠剤、カプセル、および簡略化のために“多粒状物(multiparticulate)剤形”または“多粒状物”とここで呼ぶ多数の粒子を含む剤形が含まれる。多粒状物は多くの配合物に用いることができる。例えば、多粒状物を、カプセル殻に詰めるための粉末として、あるいはアイスクリームのような食品と混合して味をよくするために用い得る。

【0020】セチリジンは様々な方法で“直後放出”として剤形に混合することができる。例えば、これを錠剤の外側の被覆へ混合すると、実質的に摂取直後に放出することができる。被覆は下記のように剤形全体を被覆しても、あるいはその表面全体でなくともよい。そのような被覆を、多粒状物を構成する各粒子に同様に施してもよい。剤形がカプセルであるならば、セチリジンをカプセル内部の単一のベレットに含有させて、カプセル殻の実質的な溶解直後にこれから放出させてもよい。あるいは、セチリジンをいくつかのより小さいベレットに含有させても、または直後放出粒子として存在させてもよい。この種のカプセルの態様では、ブソイドエフェドリンは、例えば徐放出多粒状物として一般に存在し、各粒子は、マトリックスに混合されたまたは速度制限膜によって囲まれたブソイドエフェドリンの中心コアを含んでいる。

【0021】“錠剤”という用語は、当業界で公知のような一般的な巨視的剤形を指し、そして本発明で用いるように、ブソイドエフェドリンを4〜36時間、好ましくは約8〜約24時間にわたって持続放出する中心コアを有する単位剤形を意味する。上述のように、コアは、ブソイドエフェドリンを計り出すマトリックスでもよい。あるいは、ブソイドエフェドリンコアは、ブソイドエフェドリンの使用環境への拡散速度を制限することによりブソイドエフェドリンを持続放出する水不溶性で透過性の速度制限膜によって囲まれている、直後放出ブソイドエフェドリン含有組成物から形成されていてもよい。つまり、コアは、その表面の少なくとも一部を、直後放出をもたらす、セチリジンと水溶性フィルム形成ポリマーとを含む層で被覆する。直後放出セチリジン含有層は、錠剤配合の都合上、コアの全表面を被覆するのが好ましい。直後放出層は、望ましいならば、当業界で一般的な方法によって膜の全表面積を完全に覆わなくてもよい。例えば、錠剤の表面が平らであるならば、セチリジン含有層は表面全体ではなく、1つ以上

の面のみ被覆してもよい。錠剤が球状であるならば、セチリジン含有層は球の表面全体に被覆しなくてもよい。錠剤剤形は、抗ヒスタミンとうっ血除去薬とを共に含有する薬剤が必要なおよび/または望ましい患者に主に投与することができる、既製の容易に入手しうる剤形であるのが望ましい。

【0022】速度制限膜によって囲まれたブソイドエフェドリン含有コアの場合、膜は“透過性”である。透過性は、コアを完全に囲み、かつ水とブソイドエフェドリンが共に膜を通過することができる細孔サイズを有する被覆によって得ることができる。この種の膜では、水は膜を通してコアに入り、ブソイドエフェドリンを溶解し、その結果、ブソイドエフェドリンは膜を逆に横切ってD1管へ所望の速度、すなわち、実質的に全てのブソイドエフェドリンが4〜36時間にわたって放出されるまで、ほどよく一定の速度で放出される。この種の膜は、例えばEP-A-0 357 369に記載されており、その全てを参照することによってここに記載されたものとする。あるいは、膜は水のみを透過して、丸い穴または他の形の開口(形は制限されない)のような1つ以上の開口を有していてもよい。は開口は表面のどこかに、例えばドリルによって、物理的に開けてブソイドエフェドリンを放出させる。この種の投薬は当業界で公知であり、多くの米国特許、例えば米国特許第4,915,954号、第4,915,953号、第4,915,952号、第4,847,093号、および第4,810,502号に記載されており、これらはその全てを参照することによってここに記載されたものとする。

【0023】“多粒状物剤形”または“多粒状物”という用語は、全体が、目的の治療に有用な投与量のセチリジンおよびブソイドエフェドリンである、多数の粒子を含む剤形を包含するものである。粒子の直径は一般に約50ミクロン〜約0.3cm、好ましくは100μm〜1mmである。各々の粒子は本質的にはミニ錠剤であり、各々はブソイドエフェドリンの中心持続放出コアを含み、持続放出は上記のようにしてもたらされる。各々は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含み直後放出層で完全にまたは部分的に被覆することもできる。

【0024】別の態様では、セチリジン含有直後放出被覆のないブソイドエフェドリン含有マトリックスまたは膜で被覆された多粒状物を用いて、カプセルを一部満たしてもよく、直後放出セチリジンの1つ以上のベレットをカプセル充填物の一部として加えてもよい。多粒状物剤形は、剤形における粒子の数を単に計ることによって患者の体重に合わせることができるので望ましい。従って、例えば、既製の錠剤で供給される薬剤よりも多量のまたは少量の薬剤を必要とする個々の患者または患者グループに適した重量の多粒状物を、カプセル用充填物として用いることができる。より多量のまたはより少量の

薬剤を必要とする患者に適したカプセルは、単に、多粒状物の充填重量を適切に調節して増減することにより製造することができる。

【0025】多粒状物を膜で被覆するならば、膜が中心ブソイドエフェドリンコアーを完全に囲み、そして使用環境において膜が水およびブソイドエフェドリンを共に透過するように、個々の粒子を形成するのが一般的である。

【0026】本発明の1つの剤形では、セチリジンの全てを、剤形のブソイドエフェドリンコアーを囲む別の（すなわち、持続放出コアーとは別の）直後放出被覆に混合し、ブソイドエフェドリンの全てをコアーに混合する。この態様は巨視的錠剤の形、あるいはカプセル充填物としての多粒状物の形を取ることができる。

【0027】別の態様では、セチリジンの全ておよびブソイドエフェドリンの一部を、別の層の直後放出被覆に混合し、そして残りのブソイドエフェドリンを持続放出コアーに混合する。この別の態様では、直後放出のためにいくつかのブソイドエフェドリンを、やはり被覆中にある直後放出セチリジンと共に提供する。

【0028】セチリジンの投与量は上記のように患者の体重により変化させることができるが、一般に約5〜約20mg/日である。ブソイドエフェドリンの投与量は一般に約60〜約240mg/日である。15〜60mg/日に相当するブソイドエフェドリンの約25%までを、直後放出セチリジン含有層に混合して、セチリジンと共に直後放出用に提供することもできる。しかしながら、ブソイドエフェドリンの全てをコアーへ混合するのが好ましい。

【0029】アルコール、およびエステルのようなそれらの誘導体がセチリジンを含む配合物に有害であるということは、セチリジンのエステル、例えばグリセロールエステルの一般的な直接エステル化法による製造が難しいという事実を考慮すると意外なことである。直接エステル化が困難なことを考慮すると、1つ以上の工程でセチリジンがグリセリンまたは他のアルコールにさらされる錠剤のような乾燥固体配合物の製造工程を用いるときに、大量のエステル形成が観察されるという、セチリジンのアルコールに対する反応性は意外である。

【0030】本発明において有用などのような剤形についても次の方法により試験を行って、個々のアルコールが潜在的に有害であるかどうかを判定することができる。剤形は50℃で12週間、閉じた容器（閉じることができるならば、市販の容器を含む）に貯蔵し、次に水に溶解する。濾過後、水性試料を液体クロマトグラフに注入し、そして231nmでのUV検出を用いる逆相高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）によりセチリジンエステルの存在を分析することができる。逆相システムの場合、pH2.5（磷酸二水素カリウムを加えることによってpH調整した）の水60%およびアセトニ

トリル40%よりなるイソクラティック移動相を使用し、ウルトラスフィア（Ultrasphere）（ベックマン・インストルメント社の登録商標）C-18 ODSカラムと呼ばれるC-18炭化水素固定相を有するカラムを用いることができる。流量は一般に1mL/分である。セチリジンエステルはセチリジンの後に通常溶出する。確認は、未知のピークと、同じ保持時間で溶出する既知標準とを比較することによって行うことができる。

【0031】持続放出コアーは、ブソイドエフェドリンが埋め込まれたまたは分散された、そしてブソイドエフェドリンの使用環境、GI管への放出を遅らせるように働くマトリックス材料から製造される。ブソイドエフェドリンをこの種のマトリックスに埋め込むとき、薬剤放出は主としてマトリックスの表面から生じる。従って、薬剤がマトリックスを通して拡散した後、またはマトリックス表面が浸食されて薬剤がさらされたとき、薬剤はマトリックス表面から放出される。マトリックスによっては、両方のメカニズムが同時に働くことがある。これらのタイプのシステムは当業者に公知であり、例えば、WO 95/30422号として公開されたPCT/IB95/00264で広範囲に論じられており、その全体を参照することによってここに記載されたものとする。

【0032】マトリックスコアーの好ましい態様は、親水性マトリックスの形、すなわち、ブソイドエフェドリンと、マトリックスとしての、ブソイドエフェドリンの溶解の制御を有用な程度にするのに十分な量の親水性ポリマーとを含有するコアーを有する。マトリックスを形成するのに有用な親水性ポリマーには、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（ビニルアルコール）、キサンタンガム、カルボマー、カラジーンおよびズーグランが含まれる。好ましい材料はHPMCである。他の類似親水性ポリマーも用いる。使用の際、親水性物質は水で膨潤させ、最終的には水に溶解させる。ブソイドエフェドリンはマトリックスからの拡散とマトリックスの浸食との両方によって放出される。親水性マトリックスコアーからのブソイドエフェドリンの溶解速度は、用いる親水性ポリマーの量および分子量によって制御しうる。一般に、より多量の親水性ポリマーを用いると、より高分子量のポリマーを用いるときと同様に、溶解速度は減少する。より低分子量のポリマーを用いると、溶解速度は増加する。溶解速度は糖、塩または可溶性ポリマーのような水溶性添加剤を用いることによって制御しうる。これらの添加剤の例は、ラクトース、サッカロースまたはマンニトールのような糖、NaCl、KCl、NaHCO₃のような塩、ポリ（N-ビニル-2-ピロリジノン）またはポリビニルピロリドン、低分子量HPCまたはHMPMCまたはメチルセルロースのような水溶性ポリマーである。一

般に、配合物中の可溶性物質の分率が増加するほど、放出速度は増加する。親水性マトリックスコアは約20～90重量%のブソイドエフェドリンおよび約80～100重量%のポリマーを一般に含む。

【0033】ブソイドエフェドリンヒドロゲルマトリックスコアは、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出被覆で被覆してもよい。

【0034】コアとして用いるのに好ましいマトリックス組成物は、重量で、約50～約80%のブソイドエフェドリン、約15～約35%のHPMC、0～約35%のラクトース、0～約15%のPVP、0～約20%の微晶質セルロース、および約0.25～約2%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0035】ある種のマトリックスでは、マトリックスからの薬剤放出が一定でないことがよくある。これは、薬剤放出の拡散メカニズムの結果によるのかもしれない、以下に詳記するように、薬剤放出をより一定にするのに有利なように剤形の形状を変えることができる。

【0036】個々の態様では、ブソイドエフェドリンマトリックスコアを不透過性被覆で被覆してもよく、オリフィス（例えば、丸い穴または長方形の開口）を設けて、錠剤の内容物を水性GI管へさらすようにしてもよい。この態様はRanadeの米国特許第4,792,448号によるものであり、参照することによってここに記載されたものとする。開口は一般に、さらされた下にあるブソイドエフェドリン組成物成分の面積が、製剤表面積の約40%未満、好ましくは約15%未満である。コア全体は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆してもよい。

【0037】さらに個々の態様では、ブソイドエフェドリンヒドロゲルマトリックスコアを不透過性物質で被覆し、そして薬剤移送用の開口を、被覆に丸い穴をあけることによってつくってもよい。穴は被覆のみを貫いていても、あるいはコアへの通路として延びていてもよい。コア全体は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆してもよい。

【0038】さらに個々の態様では、ブソイドエフェドリン親水性マトリックスコアを不透過性物質で被覆し、そして薬剤移送用の通路を、錠剤全体を貫く通路をあけることによってつくってもよい。コア全体は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆してもよい。

【0039】さらに個々の態様では、ブソイドエフェドリンヒドロゲルマトリックスコアを不透過性物質で被覆し、そして薬剤移送用の1つ以上の通路を、不透過性被覆から1つ以上のストリップを取り除くことにより、あるいは、好ましくは錠剤の放射状表面にまたはランドに、被覆を貫く1つ以上のスリットを切ることによってつくってもよい。コア全体は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆しても

よい。

【0040】さらに個々の態様では、ブソイドエフェドリンヒドロゲルマトリックスコアを円錐形にし、不透過性物質で完全に被覆してもよい。次いで、薬剤移送用の通路を、円錐の先端を切り取ることによって作り、そしてコア全体を、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆してもよい。

【0041】さらに個々の態様では、ブソイドエフェドリンヒドロゲルマトリックスコアを半球形にし、不透過性物質で完全に被覆し、そして薬剤移送用の通路を、半球の平らな面の中心に穴をあけることによってつくってもよい。コア全体は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆してもよい。

【0042】さらに個々の態様では、ブソイドエフェドリンヒドロゲルマトリックスコアを半円筒形にし、そして不透過性物質で完全に被覆してもよい。薬剤移送用の通路は、半円筒形の軸にそってまたは半円筒形の平らな面の中心線にそって不透過性被覆を貫くスリットを切るか、あるいは該被覆からストリップを取り除くことによってつくってもよい。コア全体は、セチリジンおよび水溶性フィルム形成ポリマーを含む直後放出層で被覆してもよい。

【0043】上記態様の形の変更を1つ以上の方法によって同様に行うことができることは当業者にとって明らかなことである。例えば、切断してまたは穴をあけて薬剤移送用の通路をつくることは、所望の部分被覆を直接施す技術によるような他の操作によって行うことができる。

【0044】“不透過性物質”という用語は、意図する薬剤放出時間（すなわち、4～36時間）の間に、ブソイドエフェドリンの有意な移送がその物質を通り抜けて生じることがないような十分な厚さとブソイドエフェドリンに対する不透過性とを有する物質を意味する。そのような被覆は、ブソイドエフェドリンに対して十分に低い拡散係数を有する被覆物質を選択し、そしてこれを十分な厚さに施すことによって得ることができる。これらの態様の不透過性被覆を形成するための物質には、ブソイドエフェドリンの拡散係数が約 $10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ 未満の実質的に全ての材料が含まれる。上記拡散係数は上で述べたようにマトリックス構造物に対して十分なものであることを述べておく。しかしながら、巨視的開口を設けたことで論じるタイプの構造物では、この拡散係数を有する物質かつ液体ではないほとんど全ての膜材料は、移送のほとんどが開口によるものであるため、それはあたかも不透過性の状態でブソイドエフェドリンを収容しているように見える。好ましい被覆物質には不溶性フィルム形成ポリマーおよびワックスが含まれる。特に好ましいのは、熱可塑性ポリマー、例えばエチレン/酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニル、エチルセルロースおよびセルロースアセテートである。これらの物質は、約

100 μ m以上の厚さの被覆として施すとき、ブソイドエフェドリンに対して望ましい低い透過速度を示す。

【0045】速度制限膜で囲まれた直後放出ブソイドエフェドリン組成物を含むコアを製造するとき、用いる膜の種類は、例えばEP 0 357 369号、米国特許第4,847,093号および第4,915,953号を含めた上記特許および出版物から当業界で広く知られている。膜は水不溶性フィルム形成ポリマー、例えばオレフィンおよびビニルタイプポリマー、有機珪素ポリマー、ポリスルホン、ポリアミド、ポリウレタン、セルロースエステル、セルロースエーテル等から製造することができる。ポリマーは縮合ポリマーまたは付加ポリマーでもよい。個々の非セルロースポリマーには、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリエチレン、エチレンビニルアセテートコポリマー、ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリプロピレン、ポリビニルクロリド、ポリビニルアルコール、エチレンビニルアルコール等が含まれる。

・【0046】セルロース材料、例えばセルロースエステルおよびエーテルは、錠剤コアを囲む膜の製造に好ましいものである。セルロースエステルおよびエーテルの例は、アシル基が2〜4個の炭素原子からなるモノ、ジ、およびトリアシルエステル、およびアルキル基が1〜4個の炭素原子からなるセルロースの低級アルキルエーテルである。セルロースエステルは混合エステル、例えばセルロースアセテート、ブチレート、またはセルロースエステルのブレンドでもよい。同じバリエーションはセルロースのエーテルにも見られ、セルロースエステルおよびセルロースエーテルのブレンドが含まれる。本発明において有用な膜の製造に用いる他のセルロース誘導体には逆浸透膜に関連した材料が含まれ、例えば、セルロースニトレート、アセトアルデヒドジメチルセルロース、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートジメタミノアセテート、セルロースアセテートエチルカーボネート、セルロースアセテートクロロアセテート、セルロースアセテートエチルオキサレート、セルロースアセテートメチルスルホネート、セルロースアセテートブチルスルホネート、セルロースアセテートp-トルエンシルホネート、セルロースシアノアセテート、セルロースアセテートトリメリテート、およびセルロースメタクリレートがある。

【0047】セルロースエステルは、セルロースと、相当するアシル無水物またはアシルハライドとのアシル化によって形成することができる。一般的なセルロースエステルのいくつかは商業的に入手しうる。アシル含有率が各々39.4、39.8および40%のセルロースアセテート394-60、398-10および400-25

は、テネシー州キングスポートのイーストマン・ケミカル社から容易に入手しうる。

【0048】錠剤の形でも多粒状物の形でも、ここで論じるタイプの錠剤コアは膜によって調節される系または貯蔵部系を構成する。この種の持続放出系では、ブソイドエフェドリンの貯蔵部は、ブソイドエフェドリンおよび水の通過を可能にする速度制限膜によって囲まれている。ブソイドエフェドリンは、膜内への溶解、およびその後の膜を横切る拡散（これらに制限されない）を含めた当業界で周知の物質移送メカニズムによって膜を横切る。上記のように、これらの個々の貯蔵部系剤形は、膜で各々被覆された、大きな単一貯蔵部を含む錠剤または多粒状物の場合のように、多数の貯蔵部粒子を含むカプセルの場合のように大きくてもよい。被覆は非多孔質でもよいが、ブソイドエフェドリンに対して透過性であっても（例えば、ブソイドエフェドリンは膜を通して直接拡散しうる）、あるいは多孔質でもよい。持続放出を行いうる移送の個々のメカニズムは重要でないと考え

る。
20 【0049】膜によって調節されるコアを有する錠剤は、浸透圧による放出系、すなわち、ブソイドエフェドリンコアを囲む速度制限膜がブソイドエフェドリンに対して不透過性または不十分な透過性であるが、水は易透過性である、上記のような系として製造することもできる。水はその後、膜を横切って拡散し、コア内のブソイドエフェドリンを溶解し、ブソイドエフェドリンは、ブソイドエフェドリンコアの内部をさすように錠剤表面を貫いてあけたまたは他の方法によってつくられた1つ以上の穴を通して錠剤から出る。穴の大きさおよび形は限定されず、通常は0.05〜2mm程度である。“穴”という用語は、何と呼ばれるか（例えば穴、オリフィス、孔、スリット等）に関係なく、どのような出口通路をも包含する。

【0050】当業界で公知のような水不溶性持続放出被覆、特に、上記の水不溶性被覆のようなポリマー被覆を、コアを囲む膜の製造に用いてもよい。好ましい材料は上記のようなセルロース材料である。特に好ましい材料はエチルセルロース、セルロースアセテートおよびセルロースアセテートブチレートである。ポリマーは有機溶媒溶液としてまたは水性分散液もしくはラテックスとして施してもよい。被覆操作は標準的な装置、例えば流動床コーターであるWursterコーター、または回転穴あきバンで行いうる。望ましいならば、膜の透過性を、2種以上の物質をブレンドすることによって調整してもよい。

【0051】被覆の多孔度を求められるものにするのに特に有用な方法は、所定量の微粉碎水溶性物質、例えば糖、塩または水溶性ポリマーを、用いる膜形成ポリマーの溶液または分散液（例えば、水性ラテックス）へ加えることを含む。さらに有用な細孔形成物質にはジメチル

スルホンおよびニコチンアミドがある。剤形をG I管の水溶性媒質に取り込むと、これらの水溶性膜添加剤は膜から浸出し、薬剤放出を容易にする細孔から出る。膜被覆は、当業界で公知のように、可塑剤の添加によって調節することもできる。これらの方法については米国特許第4,851,228号、第4,687,660号および第3,538,214号に詳しく記載されており、これらの全ては参照することによってここに記載されたものとする。ソルビトール、ペンタエリトリール、マンニトール並びに他の芳香族および脂肪族モノオールおよびポリオール（ジオールおよびトリオールを含む）を含めたアルコールも細孔形成物質として有用であることが知られているが、細孔形成物質としてのこれらの種類のアルコールは、エステル化によりセチリジンと反応する傾向にあるので、本方法では避けるべきである。

【0052】膜の細孔の大きさは特に重要であるとは思われない；むしろ被覆の全体的透過性がより重要であると思われる。最適な細孔の大きさは個々のコアの大きさによって決まる。一般に、細孔の大きさは50 μm 未満であり、全細孔面積は膜の全表面積の1%未満である。最適な膜の厚さもコアの大きさ、すなわち、コアが1つで巨視的なもの（すなわち、単位錠剤に用いる）であるか、または多粒状物であるかによって決まる。巨視的な単位コアの場合、膜の厚さは一般に100~700 μm であり、最適な厚さはたいていの場合200~500 μm である。多粒状物の場合、膜の厚さは一般に5~75 μm である。

【0053】膜の細孔の大きさおよびその厚さは、電子顕微鏡下で測定することによって確認することができる。膜の厚さも細孔度も、特定の装置を用いて所望の放出特性が得られるように調節することができる。

【0054】好ましい膜は、EP 0 357 369に記載の種類の非対称膜である。ここに記載のように、非対称膜は2つの領域または膜層を含む。一方の層は比較的厚い多孔質の下部構造である。この下部構造は、非常に緻密で薄いスキンである膜の他方の部分を支持する。膜は上記セルロースエステルおよびエーテルのような、水不溶性フィルム形成セルロース誘導体で製造することができる。混合エステルおよびエーテルを用いてもよい。EP 0 357 369に記載の物質を含めた多くの他の物質を用いることもできる。膜の製造に用いる配合物には、少なくとも60~90重量%の水不溶性フィルム形成ポリマー、およびこれに対応して約40~10重量%の上記のような細孔形成試薬を含有させるべきである。最適な結果を得るには、膜配合物には65~75重量%、特に約68重量%の水不溶性フィルム形成ポリマーを含め、残りを細孔形成試薬にすべきである。膜被覆を施すための特に有用な方法は、被覆が乾燥したとき、施した被覆溶液に転相が生じて多孔質構造を有する膜が得られるように選択した溶媒混合物に、被覆ポリ

マーを溶解することを含む。

【0055】本発明では、速度制限膜がEP 0 357 369に記載の種類の非対称膜であるならば、1種以上のアルコール（通常は揮発性）を細孔形成成分として用いることによって細孔を予め形成する（G I管においてその場で細孔を形成するのとは異なる）ことができるが、セチリジンを含む直後放出層を施す前に全てのアルコールを除去することが重要である。従って、膜に囲まれたコアを製造するとき、低分子量アルコールの1種または混合物を細孔形成物質として用いるならば、アルコールは細孔形成完了後に除去すべきである。除去は、例えばコアを強制空気オープン、真空オープンまたは流動床中に数時間、一般には一晩置くことによって都合よく行うことができる。アルコールはメタノールおよびエタノールのような室温で低沸点の揮発性液体を用いるべきである。室温で液体であるより高沸点アルコール、例えばグリセロール、ブタノール並びに高級モノアルコールおよびジオール、例えばエチレングリコールおよびプロピレングリコールのような低分子量グリコールには問題があり、全て避けるべきである。

【0056】本発明の錠剤コアは約60~約360 mgのブソイドエフェドリン、約70~約425 mgの圧縮性賦形剤、約2~約17 mgの結合剤、および約0.5~約4 mgの潤滑剤を含む。好ましい剤形は240 mgのブソイドエフェドリン（または投与量を分けるならば120 mg）を塩酸塩として、および上記範囲内の量の圧縮性賦形剤、結合剤および潤滑剤を含む。一般に、より多量の塩酸ブソイドエフェドリンをコアに用いるほど、使用する圧縮性賦形剤の対応量はより多量にすべきである。

【0057】上記の参考割合および量は、堅牢性および低損耗性を含めた良好な機械的性質を有する圧縮性錠剤コアをもたらしので有利である。上記範囲外の量を用いると、配合物の確度および/または低い錠剤硬度、脆砕性およびキャッピングを含めたスケールアップの困難性が一般に増す。

【0058】“圧縮性賦形剤”という用語は、薬剤配合物の流動性および圧縮性を改善するために配合物に用いられる当業界で一般に公知の物質を指す。好ましいのはアビスル(Avice)（ペンシルベニア州フィラデルフィアのFMC社の登録商標）として販売されている微晶質セルロースのような物質である。

【0059】結合剤は、顆粒化の際に薬剤と他の粉末とと一緒に保持する働きを通常する物質であり、一般に公知の結合剤も本発明に用いることができる。適した結合剤には水溶性ポリマー、例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリ（N-ビニル-2-ピロリジノン）（PVP）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）が含まれる。都合のよいことには、HPMCのような結合剤を含むように予備配合された微晶

質セルロースのグレードを購入することもできる。

【0060】潤滑剤として、ステアリン酸マグネシウムが好ましいが、他の潤滑剤、例えばステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウムを用いてもよい。

【0061】直後放出セチリジン成分を速度制限膜上の被覆として施すならば、被覆には被覆の重量に基づいて約40～約85重量%のセチリジンを含め、残りは(15～60重量%)水溶性フィルム形成ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)またはヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとのブレンドにすることができ、これは製造しても、あるいはカラーコン社からOPADRYという登録商標で購入してもよい。水溶性フィルム形成成分は糖でもよい。被覆には他の成分、例えば二酸化チタンまたは他の適当な非ヒドロキシル基含有顔料を含有させてもよい。(巨視的)錠剤の場合、この被覆は一般に2.5～20mgのセチリジンおよび4～50mgのフィルム形成ポリマーを含む。

【0062】錠剤を製造するための好ましい湿式顆粒化法では、錠剤コアーをまず、塩酸塩としてのブソイドエフェドリンを微晶質セルロース(例えば、アビセル(登録商標)PH101)および結合剤(例えば、Klucel、アクアロン社の登録商標)とV-ブレンダーまたはP/Kプロセッサ(バタソン・ケリー社)でブレンドすることによって形成する。得られたブレンドを次に水(約9～13重量%)と共に顆粒化して湿った物質にし、そして乾燥して、水分バランスから測定した最終水分含有率を1重量%未満にする。次に、顆粒をミルし、追加の微晶質セルロース、例えばアビセル(登録商標)PH200とブレンドする。次に、潤滑剤を加え、全体をV-ブレンダーでブレンドし、そして得られたブレンドを錠剤プレス上で圧縮することによって非膜被覆コアーを形成する。

【0063】膜被覆溶液は、エチルセルロースまたは他の適当な膜形成物質および細孔形成成分(例えば、カルボワックス(CARBOWAX)という登録商標でユニオン・カーバイド社から販売されているPEG3350のような平均分子量3000以上のポリエチレングリコール)をアセトンと水の溶媒混合物中で混合することによって形成することができる。溶液が形成されるまで、混合物を

【0064】次に、錠剤コアーを被覆パンに加え、膜形成溶液を噴霧し、そして被覆コアーを棚型乾燥機で乾燥する。

【0065】次に、水溶性フィルム形成剤オパドライ(Opadry、登録商標)とセチリジンとの水溶液を、乾燥膜が被覆されたコアーに噴霧してセチリジン被覆を施すことができる。この時点で、錠剤はすぐに治療に用いられる。しかしながら、望ましいならば、最も外側の味マスキング層を、錠剤または多粒状物にさらにくわえても

よい。そのような層は、追加量のフィルム形成ポリマーを全て覆う層としてセチリジン含有層上に単に被覆することにより容易に加えることができる。望ましいならば、二酸化チタンのような乳白剤を最も外側の層へ加えてもよい。

【0066】多粒状物は、錠剤について上に記した通りに製造することができ、各多粒状物は本質的にミニ錠剤マトリックスコアーまたは膜で囲まれたコアーである。多粒状物コアーの好ましい製造方法は押し出し/球状化法である。この方法では、ブソイドエフェドリンを結合剤と共に湿らせ、穴あきプレートまたはダイを通して押し出し、そして回転円板上に置く。押し出し物は理想的には1つ1つに壊れ、これらは回転プレート上で球、楕円形または丸いロッドに丸められる。この種の方法および組成物の例には、顆粒を湿らせる水、並びにマトリックスとしての約10～75%の微晶質セルロースおよびこれに対応して約90～25%の塩酸ブソイドエフェドリンを含むブレンドを使用するものである。

【0067】マトリックス多粒状物を製造するためのさらに好ましい方法は、ワックス顆粒の製造である。この方法では、所望量のブソイドエフェドリンを液体ワックスと共に攪拌して、均質な混合物を形成し、冷却し、そしてスクリーンに無理に通して顆粒を形成する。好ましいマトリックス材料はワックス状物質である。特に好ましいのは水添ひまし油およびカルナウバワックスおよびステアリルアルコールである。

【0068】マトリックス多粒状物を製造するためのさらに好ましい方法は、ブソイドエフェドリンとマトリックス材料との混合を助ける有機溶媒を使用するものである。この技術は、材料を溶融状態で用いると、薬剤またはマトリックス材料の分解を引き起こしたり、あるいは許容されない溶融粘度になってブソイドエフェドリンとマトリックス材料との混合を妨げる、好ましくない高融点のマトリックス材料の使用が望ましいときに用いることができる。ブソイドエフェドリンおよびマトリックス材料は控えめな量の溶媒と混ぜてペーストを形成し、スクリーンに無理に通して顆粒を形成し、そして溶媒を除去する。あるいは、ブソイドエフェドリンおよびマトリックス材料を、マトリックス材料を完全に溶解するのに十分な溶媒と混ぜ、そして固体薬剤粒子を含む得られた溶液を噴霧乾燥して、粒状剤形を形成する。この技術は、マトリックス材料が高分子量合成ポリマー、例えばセルロースエーテルまたはセルロースエステルであるときに好ましい。この方法に一般に用いられる溶媒にはアセトン、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、および2種以上の混合物が含まれる。

【0069】本発明の剤形は、USP Chapter <711>に記載のようなUSP装置2を使用する方法によって試験して、セチリジンとブソイドエフェドリンとの放出速度を測定することができる。装置は、

37℃の1リットルの蒸留水を用い、50rpmの攪拌速度で操作する。剤形を装置に加え、セチリジンをHPLCにより調べ、セチリジン濃度が定常値に達したとき、UV検出を行って確かめる。セチリジン濃度を調べる一般的な時間は15分、30分、45分および1時間であるが、異なる時間で調べてもあるいは調べる時間を追加してもよい。直後放出セチリジン濃度が定常値に達するポイントは、放出が全体の80%程度となる時間であり、一般に1時間以内である。ブソイドエフェドリン濃度は、剤形のUSP装置2への添加後、初めの2時間のしるしから出発して濃度が横ばいになるまで2時間間隔で同様に調べる。

【0070】USP水性媒質の測定に用いられるHPLCシステムは、セチリジンおよびブソイドエフェドリンの場合と同じ逆相システムでよい。カラムは一般に、マッコーモッド社からゾルボックス(ZORBAX)の登録商標で入手しうるタイプのC-18CNカラムである。移動相は30℃に維持し、1:1(v/v)水/メタノールのイソクラティック組み合わせであり、必要に応じて、磷酸二水素ナトリウムおよび水酸化ナトリウムを適当に加えることによってpH6.5に調整し、1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩中で5mMにしたものである。検出は、214nmでUV検出器を用い、セチリジンおよびブソイドエフェドリンの両方に行うことができる。一般的な保持時間は、ブソイドエフェドリンは3~4分、セ*

錠剤コア

成分	グレード	最終ブレンドおよび錠剤の%w/w	重量 (mg/錠剤)
1. ブソイドエフェドリンHCl	USP	40.00	180.00
2. ラクトース、無水物	NF	15.37	69.15
3. 二塩基性磷酸カルシウム、無水物	USP	24.93	112.20
4. エチルセルロース、標準100 Premium	NF	9.07	40.80
5. ポビドン (プラスドン C-15)	USP	4.53	20.40
6. イソプロピルアルコール	USP		(45.00)*
7. エタノール、95%	USP		(45.00)*
8. 塩化ナトリウム	USP	5.60	25.20
9. ステアリン酸マグネシウム	NF	0.50	2.25
合計		100.00	450.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0075】以下の表に記載の膜被覆は、穴あき錠剤被覆パン(ハイコーター(Hi-Coater)、HCT-30、ベクター社)で錠剤コアに施した。出口温度を約19℃に維持しながら、膜溶液を約27g/分で噴霧することによって、約825gの錠剤コアバッチを被覆した。

* チリジンは8~9分であり、従ってかなり良好な分離であることが確認された。

【0071】本発明を次の実施例でさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0072】

【実施例】

実施例1

この実施例では、一般的なアルコール成分の使用が問題となることを説明する。

【0073】以下に示す組成物のブソイドエフェドリン錠剤コアは、次の手順によって製造した。成分1~5の湿った顆粒は、イソプロピルアルコールおよびエタノールの50/50溶液、成分6~7で製造した。十分な溶媒を加え、顆粒を混合すると、ドウ状の物質が得られ、これをその後、砕き、オープン中で乾燥した。乾燥顆粒を微粉砕することによって適当な大きさにした。上記顆粒の5.6%を構成する許容サイズの塩化ナトリウムを加えた。これに、錠剤化助剤として働くステアリン酸マグネシウムを0.5%加えた。一般的な回転錠剤成形機上の13/32"の標準の丸いくばんだ成形用具を用いて、顆粒を圧縮して約180mgのブソイドエフェドリン含有錠剤コアにした。

【0074】

【表1】

30%(重量)の膜を施した後、強制空気オープンの棚で被覆コアを約12~16時間、50℃で乾燥させた。

【0076】

【表2】

膜被覆

成分	グレード	被覆溶液の %w/w	重量 (ug/錠剤)
1. プソイドエフェドリンHCl 180mg 錠剤コア			450.00
2. エチルセルロース、標準 10 Premium	NF	4.2	81.00
3. セルロースアセテート	NF	0.5	9.00
4. グリセリン99.5% (グリセロール)	USP	2.3	45.00
5. 精製水	USP	2.8	(54.00)*
6. イソプロピルアルコール	USP	12.4	(239.14)*
7. エタノール、95%	USP	22.8	(439.71)*
8. アセトン	NF	55.0	(1060.71)*
合計		100.00	585.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0077】その後、乾燥膜被覆コアに、次の表に示す60mgの塩酸プソイドエフェドリンも含むセチリジンHCl含有被覆を被覆した。薬剤層を、穴あき錠剤被覆バン（ハイコーター、HCT-30、ベクター社）で約900gの膜被覆コア上に被覆した。出口温度を35〜40℃に維持しながら、薬剤溶液を約9g/分で噴霧*

セチリジン/プソイドエフェドリン被覆

成分	グレード	被覆溶液の %w/w	重量 (ug/錠剤)
1. プソイドエフェドリンHCl 180 AM 被覆錠剤	Pharm		585.00
2. プソイドエフェドリンHCl	USP	6.5	60.00
3. セチリジンHCl	Pharm	1.1	10.00
4. オバドライ、クリアー (YS-1-7006)	Pharm	6.0	55.50
5. 精製水	USP	86.4	(797.30)*
合計		100.00	710.50

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0079】これらの錠剤に、さらに味マスキング層を、オバドライ、クリアー（YS-1-7006）の5%水溶液を噴霧することによって施して、個々の錠剤重量を約20mg増加させた。溶液は、排気温度35℃を

20 *霧した。錠剤コア上に約60mgの塩酸プソイドエフェドリンおよび約10mgの塩酸セチリジンを被覆するのに十分な薬剤層を施した。

【0078】

【表3】

40 維持しながら、6g/分で噴霧した。

【0080】

【表4】

味マスク被覆

成分	グレード	被覆溶液の %w/w	重量 (mg/錠剤)
1. セチリジンHCl/プソイド エフェドリンHCl (10/240mg) 錠剤	Pharm		710.50
2. オバドライ、クリアー (YS-5-1-7006)	Pharm	5.0	19.50
3. 精製水	USP	95.0	(370.50)*
合計		100.00	730.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0081】これらのオーバーコートされた錠剤を、促進安定試験の一部として次の貯蔵条件下に置いた

(注: "RH" は相対湿度を意味する): 50°C/20%RH、40°C/75%RHおよび5°C。3週間後、セ*

貯蔵条件

50°C/20%RH

40°C/75%RH

5°C

セチリジンのピークに対して測定された%CEG

57%

43%

17%

* セチリジンの、グリセロールのセチリジンエステル (CEG) への劣化を測定した。

【0082】

【0083】実施例2

この実施例では好ましい方法および組成物について説明する。

【0084】下記の組成物のプソイドエフェドリン錠剤コアを、次の手順によって製造した。まず、成分1、2および3 (示された割合) を、湿式造粒用の10立方フィートV形ブレンダー ("P-Kプロセッサ"、バターソン・ケリー社、米国ペンシルベニア、イーストストラウスバーグ) で混ぜることによって、155kgの顆粒を製造した。水 (成分4) を加えることによって、30ブレンド成分を顆粒化した。水の添加完了後、混合を3分間続け、そして攪拌しながら、湿った物質を真空中、60°Cにてその場で乾燥した。顆粒の水分含有量が1%※

錠剤コア

成分	重量 (mg/錠剤)
1. プソイドエフェドリンHCl	240.00
2. 微晶質セルロース、NF (アビスル PH 101)	67.48
3. ヒドロキシプロピルセルロース、 NF (クルセル (Klucel) EXF)	10.82
4. 精製水、USP	*(31.80)
5. 微晶質セルロース、NF (アビスル PH 200)	213.98
6. ステアリン酸マグネシウム、NF	2.67
	534.95mg

* 注: 水は工程で用いるが、除去する。

【0086】次に、上で製造された錠剤に、穴あきバンコーター ("ハイコーター、HCT-60"、ベクター社) で以下に示す溶液を被覆した。

【0087】出口温度を約35°Cに維持しながら、被覆★

膜被覆溶液

※未満 (乾燥減量の測定による) のレベルに達したとき、乾燥顆粒をミルに通し、その後の処理のために同じ割合の2つに分けた。次に、乾燥顆粒の一方を微晶質セルロース (成分5) とP-Kプロセッサで混ぜ、15分間ブレンドし、ミルし、再び15分間ブレンドし、そしてステアリン酸マグネシウム (成分6) と5分間ブレンドして、高速成形機で錠剤化するのに適した最終ブレンドを得た。このブレンドを、7/16" の標準の丸いくぼんだ成形用具を用いて、Manesty Mark II a錠剤成形機で錠剤にして、公称重量が各々535mgの錠剤コアのバッチを得た。

【0085】

★溶液を約175g/分で噴霧することによってコアの10kgバッチを被覆した。その後、コアをオープン中、50°Cで16時間乾燥した。

【0088】

成分	重量 (mg/錠剤)
エチルセルロース 標準 100 Prem	59.84
ポリエチレングリコール 3350	31.11
精製水	(70.03)
アセトン	(748.53)
	90.94 mg

【0089】ガン当たりの溶液塗布速度20g/分および出口温度45℃で2つのスプレーガンを用い、Hi Coater中で、以下に示す溶液を噴霧することによって、上で製造されたコアにさらにセチリジンを被覆した。適切な量の薬剤の各錠剤への塗布は、錠剤100個の試料の重量増加の測定により確かめ、UV分析によ

*て確認した。味マスク被覆溶液（やはり以下に示す）をスプレーガンを用い、出口空気温度45℃、塗布速度60g/分で噴霧することによって、セチリジン被覆錠剤に味マスク被覆をさらに被覆して、最終生成物を得た。【0090】

セチリジン被覆溶液

成分	重量 (mg/錠剤)
セチリジンHCl	10.0
オバドライ、クリアー(YS-5-19010)	19.30
精製水	(470.70)
	29.3 mg

【0091】

味マスク被覆

成分	重量 (mg/錠剤)
オバドライ、ホワイト(YS-5-18011)	19.70
精製水	(177.30)
	20.20 mg

【0092】実施例3

※の方法および組成物を示す。

この実施例では、本発明の範囲内の錠剤を製造するため※

【0093】

錠剤コア

成分	重量 (mg/錠剤)
ブソイドエフェドリンHCl	240.00
微晶質セルロース、NF (アビスル PH 101)	67.50
微晶質セルロース、NF (アビスル PH 200)	214.00
ヒドロキシプロピルセルロース、NF	10.82
精製水、USP	(31.80)
ステアリン酸マグネシウム、NF	2.67
	534.99 mg

【0094】膜被覆溶液

40★た。

次の膜被覆を用いて、錠剤コアに、EP 0 357 【0095】

369に定義かつ記載されている非対称膜を被覆し ★

成分	重量 (mg/錠剤)
エチルセルロース 標準 100 Prem	74.90
ポリエチレングリコール 3350	32.11
精製水	(84.53)
アセトン	(878.47)
	107.00 mg

【0096】

セチリジン被覆

成分	重量 (mg/錠剤)
セチリジンHCl	10.0
オバドライ、クリアー (YS-5-19010)	19.30
精製水	(303.70)
	29.3mg

【0097】

味マスク被覆

成分	重量 (mg/錠剤)
オバドライ、ホワイト (YS-5-18011)	19.70
生成水	(181.80)
	20.20mg

【0098】製造方法

ブソイドエフェドリンHCl、微晶質セルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを、2立方フィートP-K Processorで15分間ブレンドし、Fitzミル（前進させるサイズ2AAのプレートおよびナイフを使用）に通してミルし、15分間ブレンドした。ブレンドをP-Kプロセッサ中で、9重量%の水と共に湿式顆粒化した。ジャケット温度60℃のP-Kプロセッサで顆粒を乾燥して、1%未満の最終水分含有率にした。乾燥顆粒をFitzミルに通してミルし（前進させるサイズ2AAのプレートおよびナイフを使用）、5立方フィートのV形ブレンダーで10分間ブレンドした。微晶質セルロースを加え、15分間ブレンドした。ステアリン酸マグネシウムを加え、5分間ブレンドした。Kilian LX21錠剤成形機で、7/16" SRC用具を用い、錠剤硬度10kpで顆粒を圧縮した。錠剤に非対称膜被覆を噴霧速度140g/分にてHCT-60コーターで施し、ストークス強制熱風乾燥機で16時間乾燥した。非対称膜被覆錠剤にセチリジンを、HCT-60コーターで噴霧ノズル1個および噴霧速度40g/分にて被覆した。次に、最終味マスク被覆を、噴霧速度40g/分で施した。セチリジンに反応性のモノアルコールを配合物に用いなかったため、配合物はセチリジンのモノアルコールエステルを形成しなかった。有意なセチリジンのエステルは、他のヒドロキ

シル含有賦形剤で形成されなかった。

【0099】実施例4

以下に示す組成物のブソイドエフェドリン錠剤コアを次の手順により製造した。まず、成分1～5を5立方フィートのブレンダーで20分間ブレンドすることによって、約56kgの湿った顆粒を製造した。次に、これをミルし、さらに15分間再ブレンドした。ブレンドの半分を140クォートのホバートミキサーに移した。イソプロピルアルコールとエタノールとの50/50溶液（約7.7kg）を、ブレンドを十分に湿らせ、実際に“過湿”と思われるように12分間かけてゆっくり加えた。顆粒はさらに約35分間混合した。湿った物質を強制空気オーブンで50℃にて12～16時間、棚で乾燥した。

【0100】乾燥顆粒を遅い速度でミルした。ミルした顆粒の2つの部分を5立方フィートブレンダーで混ぜ、5分間ブレンドした。ブレンドの5.6%になる予めミルしておいた塩化ナトリウムをブレンダーに加えた。これをさらに5分間ブレンドした。これに、0.5%のステアリン酸マグネシウムを加え、さらに5分間ブレンドした。潤滑剤を加えた顆粒を圧縮して、7/16"の標準の丸いくぼんだ用具を用い、一般的な回転錠剤成形機で重量が約600mgの錠剤コアを得た。

【0101】

【表5】

錠剤コア

成分	グレード	最終ブレンドおよび錠剤の% w/w	重量 (mg/錠剤)
1. プソイドエフェドリンHCl	USP	40.00	240.00
2. ラクトース、無水物	NF	15.37	92.20
3. 二塩基性磷酸カルシウム、 無水物	USP	24.93	149.60
4. エチルセルロース、標準 100 Premium	NF	9.07	54.40
5. ポビドン (プラスドン C-15)	USP	4.53	27.20
6. イソプロピルアルコール	USP		(90.00)*
7. エタノール、95%	USP		(90.00)*
8. 塩化ナトリウム	USP	5.60	33.60
9. ステアリン酸マグネシウム	NF	0.50	3.00
合計		100.00	600.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0102】以下の表に記載の膜被覆は、穴あき錠剤被覆パン（ハイコーター、HCT-30、ベクター社）中で錠剤コアに施した。出口温度を約24℃に維持しながら、膜溶液を約30g/分で噴霧することによって、約1200gの錠剤コアバッチを被覆した。20% *

膜被覆

成分	グレード	被覆溶液の % w/w	重量 (mg/錠剤)
1. プソイドエフェドリンHCl 240mg 錠剤コア			600.00
2. エチルセルロース、標準 100 Premium	NF	7.2	76.46
3. セルロースアセテート	NF	0.8	8.50
4. ポリエチレングリコール (カルボワックス 3350)	NF	3.3	35.04
5. 精製水	USP	3.3	(35.47)*
6. イソプロピルアルコール	USP	10.6	(112.14)*
7. エタノール、95%	USP	22.0	(233.63)*
8. アセトン	NF	52.8	(560.71)*
合計		100.00	720.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0104】その後、乾燥錠剤に、次の表に示すセチリジンHCl含有被覆を被覆した。薬剤層を、穴あき錠剤被覆パン（ハイコーター、HCT-30、ベクター社）で約1100gの膜被覆錠剤上に被覆した。出口温度を約40℃に維持しながら、薬剤溶液を約5g/分で噴霧

* (重量) の膜を施した後、強制空気オープンの棚で錠剤を約16～24時間、50℃で乾燥した。

【0103】

【表6】

した。錠剤コア上に約10mgの塩酸セチリジンを被覆するのに十分な薬剤層をほどとした。

【0105】

【表7】

セチリジン/ブソイドエフェドリン被覆

成分	グレード	被覆溶液の %w/w	重量 (mg/錠剤)
1. ブソイドエフェドリンHCl 240mg AM 被覆錠剤	Pharm		720.00
2. セチリジンHCl	Pharm	1.7	10.00
3. オバドライ、クリアー (YS-5-19010)	Pharm	5.8	35.00
4. 精製水	USP	92.5	(555.0)*
合計		100.00	765.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0106】これらの錠剤に、個々の錠剤重量を約23 mg増加させるオバドライ、クリアー（YS-5-19010）の5%水溶液を噴霧することによって施した。溶液は、排気温度40℃を維持しながら、5g/分で噴*

味マスク被覆

成分	グレード	被覆溶液の %w/w	重量 (mg/錠剤)
1. セチリジンHCl/ブソイド エフェドリンHCl (10/240mg) 錠剤	Pharm		765.00
2. オバドライ、クリアー (YS-5-19010)	Pharm	5.0	23.00
3. 精製水	USP	95.0	(437.00)*
合計		100.00	788.00

* () は揮発性成分、最終剤形中には存在しない。

【0108】これらのオーバーコートされた錠剤を、促進安定試験の一部として次の貯蔵条件下に置いた：50℃、40℃、30℃および5℃。12週間および18カ月後、次の表に示すようなPEG3350のセチリジンエステル（CEG）への劣化を測定した。

貯蔵条件	セチリジンのピークに対して測定された セチリジンのPEG3350エステルの%	
	12週	18カ月
50℃	0.40	
40℃	0.17	
30℃	0.06	0.09
5℃	ND	0.01

ND=検出されなかった

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶ 識別記号 弁内整理番号 FI 技術表示箇所
A61K 47/38 A61K 47/38 C

(72)発明者 リチャード・ダブリュー・コースメイヤー (72)発明者 シンシア・エイ・オクサネン
アメリカ合衆国コネチカット州06371, オールド・ライム, シル・レーン 51
アメリカ合衆国コネチカット州06378, ストニントン, キップ・ウェイ 33